

Склад

діюча речовина: celecoxib;

1 капсула містить целекоксиб 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію лаурилсульфат; натрію кроскармелозу; магнію стеарат;

склад капсули: желатин, лаурилсульфат натрію, діоксид титану (E171).

Лікарська форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 200 мг: белые или почти белые желатиновые капсулы с надписью «СС» на крышке и «200» на корпусе капсулы черными чернилами, содержащими гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтична група

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксіби. Код АТХ M01A H01.

Фармакодинаміка

Целекоксиб є пероральним селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у клінічному діапазоні дозування (200–400 мг на добу). У здорових добровольців у цьому діапазоні дозування не спостерігалось статистично значущого пригнічення ЦОГ-1 (оціненого як пригнічення *ex vivo* утворення тромбоксану B2 [TxV2]).

Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. Було виявлено дві її ізоформи, ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, що індукується стимулами запалення, і є головним фактором синтезу простагландинів медіаторів болю, запалення та лихоманки. ЦОГ-2 також задіяна у процесі овуляції, імплантації та закритті артеріальної протоки, регуляції функції нирок та функцій центральної нервової системи (заподіяння лихоманки, болю та когнітивна функція). Також вона може грати роль у загоєнні виразок. ЦОГ-2 було виявлено у тканинах навколо виразок шлунка в людини, та його значення загоєння виразок встановлено.

Відмінності в антитромбоцитарній активності між деякими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), що інгібують ЦОГ-1, та селективними інгібіторами ЦОГ-2 може мати клінічне значення для пацієнтів з ризиком виникнення тромбоемболічних реакцій. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують утворення системного (і тому, ймовірно, ендотеліального) простагліцину, не впливаючи на тромбоцитарний тромбоксан.

Целекоксиб є піразолом із заміщеним діарілом, хімічно схожим на інші неаріламінові сульфонаміди (наприклад, тіазиди, фуросеміди), але відрізняється від аріламінових сульфонамідів (наприклад сульфаметоксазолу та інших сульфонамідних антибіотиків).

Після введення високих доз целекоксибу спостерігався дозозалежний вплив на утворення ТхВ2. Однак у здорових пацієнтів у невеликих дослідженнях застосування багаторазових доз 600 мг 2 рази на добу (втричі більше за максимальну рекомендовану дозу) целекоксиб не впливав на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі порівняно з плацебо.

Для підтвердження ефективності та безпеки препарату при лікуванні остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту було проведено кілька досліджень.

Застосування целекоксибу для лікування запалення та болю при остеоартриті коліна та кульшового суглоба оцінювалося приблизно у 4200 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Препарат також оцінювався для лікування запалення та болю при ревматоїдному артриті приблизно у 2100 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 24 тижнів. Добові дози целекоксибу 200-400 мг забезпечували знеболювання протягом 24 годин з моменту прийому препарату. Целекоксиб оцінювався для симптоматичного лікування анкілозуючого спондиліту у 896 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Целекоксиб у дозах 100 мг 2 рази на добу, 200 мг на добу, 200 мг 2 рази на добу та 400 мг на добу у цих дослідженнях показав значне полегшення болю, зниження загальної активності захворювання та покращення функціонування при анкілозуючому спондиліті.

При проведенні рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, що передбачають проведення ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту (ТТ), за участю пацієнтів, у яких на початковому етапі не було виразок (целекоксиб призначали в дозах 50-400 мг 2 рази на добу). У ендоскопічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів целекоксиб (у дозах 100-800 мг на добу) становив значно менший ризик утворення виразок шлунка та

дванадцятипалої кишки порівняно з напроксом (1000 мг на добу) та ібупрофеном (2400 мг на добу). Ці дані не узгоджувалися порівняно з диклофенаком (150 мг на добу). У двох дванадцятитижневих дослідженнях відсоток пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, виявленими за допомогою ендоскопії, суттєво не відрізнявся у пацієнтів, які отримували плацебо та целекоксиб у дозах 200 та 400 мг 2 рази на добу.

У проспективному тривалому дослідженні безпеки віддалених результатів (тривалістю від 6 до 15 місяців) пацієнтів з остеоартритом 0 і 0 3 десь у день або диклофенак 75 мг 2 десь у день (терапевтичні дози обох препаратів). 22% учасників приймали супутні низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (325 мг на добу) головним чином для профілактики серцево-судинних захворювань. Щодо основної кінцевої точки ускладненої виразки (яка визначалася як шлунково-кишкова кровотеча, перфорація або обструкція) целекоксиб майже не відрізнявся від ібупрофену або диклофенаку. Також для об'єднаної групи, яка приймала НПЗЗ, статистично значущої різниці для ускладнених виразок не було (відносний ризик 0,77, довірчий інтервал (ДІ) 95% 0,41-1,46, виходячи з усієї тривалості дослідження). Для комбінованої кінцевої точки, ускладнені та симптоматичні виразки, частота виникнення була значно нижчою у групі, яка отримувала целекоксиб, порівняно з групою, яка отримувала НПЗЗ (відносний ризик 0,66, ДІ 95% 0,45-0,97), але не між целекоксибом та диклофенаком. У пацієнтів, які отримували целекоксиб та супутні низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, у 4 рази частіше розвивалися ускладнені виразки порівняно з тими, що приймали лише целекоксиб. Частота появи клінічно значущого зниження рівня гемоглобіну (> 2 г/дл), підтвердженого повторними аналізами, була значно нижчою у пацієнтів, які отримували целекоксиб, порівняно з групою, що отримувала НПЗЗ (відносний ризик 0,29, ДІ 95% 0,17-0,48). Значно нижча частота виникнення цього явища прийому целекоксиба зберігалася як із одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, і без неї.

У проспективному рандомізованому дослідженні безпеки тривалістю 24 тижні за участю пацієнтів віком 60 років або з наявністю в анамнезі виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, виключали) відсоток пацієнтів зі зниженням рівня гемоглобіну ($/2$) (10% або можливі порушення з боку травного тракту були нижчими у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг 2 рази на добу ($N = 2238$), порівняно з пацієнтами, які отримували диклофенак пролонгованої дії у дозі 75 мг 2 рази. на добу плюс омепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу ($N = 2246$) (0,2% порівняно з 1,1% для етіології, пов'язаної з порушеннями з боку травного тракту, $p = 0,004$; 0,4% порівняно з 2,4% для можливої етіології, пов'язаної з порушеннями з боку травного тракту, $p = 0,0001$). Частота клінічних проявів ускладнень з боку травного тракту, таких як перфорація, обструкція або кровотеча, була дуже

низькою, при чому відмінностей між групами лікування не було (4-5 на групу).

Кардіоваскулярна безпека: тривалі дослідження за участю пацієнтів із спорадичними аденоматозними поліпами

При проведенні досліджень із застосуванням целекоксибу, у яких брали участь пацієнти із спорадичними аденоматозними поліпами. В одному з досліджень (дослідження 1) було зафіксовано дозозалежне підвищення комбінованої кінцевої точки – кардіоваскулярної смерті, інфаркту міокарда або інсульту (підтверджені) при прийомі целекоксибу порівняно з плацебо протягом 3 років лікування. В іншому дослідженні (дослідження 2) не було продемонстровано статистично значуще підвищення ризику появи тієї ж комбінованої кінцевої точки.

У дослідженні 1 відносні ризики порівняно з плацебо для комбінованої кінцевої точки (підтвердженої) – кардіоваскулярної смерті, інфаркту міокарда або інсульту – становили 3,4 (ДІ 95% 1,4–8,5) при застосуванні 400 мг целекоксибу двічі на добу, 1,8 (ДІ 95% 1,1–7,2) при застосуванні 200 мг целекоксибу 2 рази на добу. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом періоду понад 3 роки становили 3,0% (20/671 пацієнт) та 2,5% (17/685 пацієнтів), відповідно порівняно з 0,9% (6/679 пацієнтів) для плацебо. Підвищення значень для обох груп, що приймали целекоксиб, у порівнянні з плацебо, були головним чином обумовлені інфарктом міокарда.

У дослідженні 2 відносний ризик порівняно з плацебо для тієї ж комбінованої кінцевої точки (підтвердженої) дорівнював 1,2 (ДІ 95% 0,6–2,4) при застосуванні 400 мг целекоксибу 1 раз на добу порівняно з плацебо. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом більше 3 років становили 2,3% (21/933 пацієнти) та 1,9% (12/628 пацієнтів) відповідно. Частота інфаркту міокарда (підтверджена) становила 1,0% (9/933 пацієнтів) при застосуванні 400 мг целекоксибу 1 раз на добу та 0,6% (4/628 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Дані, отримані в результаті тривалого дослідження профілактики хвороби Альцгеймера, не показали значного підвищення кардіоваскулярного ризику прийому 200 мг целекоксибу 2 рази на добу порівняно з плацебо. Відносний ризик порівняно з плацебо для аналогічної комбінованої точки (кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарда або інсульт) становить 1,14 (ДІ 95% 0,61–2,12) при прийомі 200 мг целекоксибу 2 рази на добу. Частота інфаркту міокарда становила 1,1% (8/717 пацієнтів) при прийомі 200 мг целекоксибу 2 рази на добу та 1,2% (13/1070 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Фармакокінетика

Ранселекс добре всмоктується, концентрація в плазмі досягає максимального рівня приблизно через 2-3 години. Прийом з їжею (з високим вмістом жирів) затримує всмоктування приблизно 1 годину.

Виводиться целекоксиб головним чином у вигляді метаболізму. У незміненому стані із сечею виділяється менше 1% дози. Індивідуальна варіабельність параметрів експозиції целекоксибу може відрізнятись у 10 разів. У терапевтичному діапазоні дозування целекоксиб демонструє незалежну від дози та часу фармакокінетику. Зв'язування з білками плазми становить близько 97% при терапевтичній плазмовій концентрації і препарат практично не зв'язується з еритроцитами. Період напіввиведення становить 8-12 годин. Рівноважна концентрація у плазмі досягається протягом 5 днів. Фармакологічна активність властива вихідному препарату. Основні метаболіти, виявлені у кровообігу, не мали активності проти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, яку можна було б визначити.

Целекоксиб метаболізується, головним чином, за участю цитохрому P450 2C9. Три його метаболіти, виявлені в плазмі крові людини (первинний спирт, відповідна карбонова кислота та кон'югат глюкуроніду) неактивний щодо інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2.

Активність цитохрому P450 2C9 знижена у осіб із генетичним поліморфізмом, що призводить до зниження активності цього ферменту, наприклад, у осіб із гомозиготним поліморфізмом ферменту CYP2C9*3.

У фармакокінетичному дослідженні застосування 200 мг цілекосибу 1 раз на добу здоровими добровольцями, генотипованими як CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 або CYP2C9*3/*3, медіана C_{max} та AUC₀₋₂₄ цілекосибу на день. 4 та у 7 разів більше у пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, порівняно з іншими генотипами. У трьох окремих дослідженнях прийому одноразових доз, у яких взяли участь лише 5 пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, значення AUC₀₋₂₄ одноразової дози майже втричі перевищувало цей показник у пацієнтів із нормальним метаболізмом. Встановлено, що гомозигота генотипу *3/*3 зустрічається із частотою 0,3-1 % серед різних етнічних груп.

Застосування целекоксибу пацієнтам з відомою або очікуваною зниженою активністю CYP2C9, що базується на попередньому анамнезі/досвіді застосування інших субстратів CYP2C9, слід проводити обережно.

Клінічно значимих відмінностей фармакокінетичних параметрів целекоксибу між пацієнтами похилого віку, що належать до афроамериканців, та пацієнтами європеїдної раси не виявлено.

Плазмові концентрації целекоксибу майже на 100% підвищуються у жінок похилого віку (>65 років).

У порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки у пацієнтів з легким порушенням функції печінки значення C_{max} целекоксибу підвищується в середньому на 53%, а значення AUC – на 26%. У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки ці показники становлять 41% та 146% відповідно. Метаболічна здатність у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки краще корелювала з їх показниками альбуміну. У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (з рівнем альбуміну у сироватці крові 25-35 г/л) лікування слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (сироватковий альбумін < 25 г/л) не брали участь у дослідженнях, тому цій групі пацієнтів целекоксиб протипоказаний.

Досвід застосування целекоксибу пацієнтам із порушенням функції нирок незначний. Фармакокінетика целекоксибу не досліджувалась у пацієнтів з порушенням функції нирок, але малоімовірно, щоб вона суттєво змінювалася. Таким чином, при лікуванні пацієнтів із порушенням функції нирок слід виявляти обережність. Застосування препарату у разі тяжкого порушення функції нирок протипоказане.

Показання

Симптоматична терапія остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту.

Протипоказання

- Гіперчутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу або будь-яких компонентів лікарського засобу.
 - Підвищена чутливість до сульфаніламідів.
 - Активна виразка або кровотеча зі шлунково-кишкового тракту.
 - Астма, гострий риніт, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), в анамні.
 - Застосування під час вагітності та годування груддю.
 - Застосування жінкам репродуктивного віку, які використовують ефективний метод контрацепції.
- порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну у сироватці крові < 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлда – П'ю ≥ 10).

- Порушення функції нирок тяжкого ступеня (встановлений кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
запальні захворювання кишок.
- Застійна серцева недостатність (клас II-IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації кардіологів NYHA (New York Heart Association)).
- Діагностована ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярне захворювання
- Застосування після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування (див. розділ «Особливості застосування»);

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічні взаємодії

У пацієнтів, які отримують варфарин або інші антикоагулянти, антикоагулянтну активність слід контролювати особливо уважно протягом перших днів застосування целекоксибу та при зміні його дози, оскільки у цих пацієнтів підвищений ризик виникнення кровотечі. Тому у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення (МНО), зокрема протягом перших днів застосування целекоксибу або при зміні його дози.

Повідомлялося про кровотечі (іноді летальні) у зв'язку зі збільшенням протромбінового часу, переважно у пацієнтів похилого віку, а також у пацієнтів, які одночасно застосовують целекоксиб та варфарин.

НПЗЗ здатні зменшувати ефект антигіпертензивних засобів, включаючи інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецептора ангіотензину II, діуретики та β-блокатори. Ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотний, підвищується у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів похилого віку), коли інгібітори АПФ або антагоністи рецептора ангіотензину II призначаються в комбінації з НПЗЗ, включаючи целекоксиб. Тому таку комбіновану терапію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам похилого віку. Пацієнтам слід мати адекватну гідратацію. Після початку супутньої терапії, потім періодично слід контролювати функцію нирок.

За даними клінічного дослідження тривалістю 28 днів за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією I та II стадії, контрольованої за допомогою лізиноприлу, прийом целекоксибу в дозі 200 мг 2 рази на добу не призводив до клінічно значущого підвищення середнього добового показника діастолічного або систолічного тиску при порівнянні. плацебо, що визначалося протягом

добового амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Серед пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг 2 рази на добу, 48% були розцінені як несприйнятливі до лізиноприлу на останньому відвідуванні клініки (що визначалося як діастолічний тиск, виміряний за допомогою манжети, > 90 мм рт. ст. або підвищення діаксилу). , Виміряний за допомогою манжети, на > 10 % (порівняно з початковим рівнем). У групі плацебо таких пацієнтів було 27%, і ця відмінність була статистично значущою.

Вважається, що супутній прийом НПЗЗ та циклоспорину або такролімусу посилює нефротоксичний ефект останніх. При комбінованому застосуванні целекоксибу та будь-якого препарату слід контролювати функцію нирок. Ранселекс можна застосовувати з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, але він не замінює її у профілактиці серцево-судинних захворювань. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, у цій інформації за результатами клінічних досліджень відзначався підвищений ризик утворення виразок травного тракту або інших шлунково-кишкових ускладнень при супутньому застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти порівняно з монотерапією целекоксибом.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив целекоксибу на інші препарати

Целекоксиб є інгібітором CYP2D6. При супутньому застосуванні целекоксибу можуть підвищуватись концентрації плазматичних препаратів, які є субстратами цього ферменту. Повідомлялося про підвищення плазматичної концентрації декстрометорфану у 2,6 рази та метопрололу – у 1,5 рази при одночасному застосуванні 200 мг целекоксибу двічі на день. Прикладами препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP2D6, є антидепресанти (трициклічні та інгібітори зворотного захоплення серотоніну), нейролептики, протиаритмічні засоби тощо. На початку лікування целекоксибом, при підвищенні дози або припиненні лікування може знадобитися зниження дози субстратів CYP2D6, які титруються індивідуально.

Дослідження *in vitro* виявили потенціал целекоксибу пригнічувати метаболізм, каталізований CYP2C19. Клінічне значення цих даних *in vitro* невідоме. Серед прикладів препаратів, метаболізм яких відбувається за допомогою CYP2C19 – діазепам, циталопрям та іміпрамін.

У дослідженні взаємодії целекоксиб не впливав на клінічно значущий вплив на фармакокінетику пероральних контрацептивів (норетистерон 1 мг/етинілестрадіол 35 мкг).

Целекоксиб не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику толбутаміду (субстрату CYP2C9) або глібенкламіду.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом целекоксиб не надавав статистично значущого впливу на фармакокінетику (плазмовий та нирковий кліренс) метотрексату (у дозі для лікування ревматичних захворювань). Однак, при комбінованому застосуванні цих двох засобів слід проводити належний моніторинг токсичності, пов'язаної із застосуванням метотрексату.

У здорових добровольців одночасне застосування целекоксибу 200 мг 2 рази на добу та літію 450 мг 2 рази на добу призводило до підвищення значення максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) у середньому на 16 %, а значення площі під кривою «концентрація - час» (AUC) - на 18%. Тому на початку застосування целекоксибу або його скасування слід уважно спостерігати за станом пацієнтів, які отримують препарати літію.

Вплив інших препаратів на Ранселекс

У пацієнтів із слабким метаболізмом CYP2C9 та підвищеною системною експозицією целекоксибу супутнє лікування інгібіторами CYP2C9 може призвести до подальшого підвищення експозиції целекоксибу. Пацієнтам із слабким метаболізмом CYP2C9 не слід призначати подібні комбінації.

Оскільки метаболізм целекоксибу відбувається головним чином за допомогою CYP2C9, пацієнтам, які отримують флуконазол, слід призначати половину дози, що рекомендується. Одночасне застосування одноразової дози целекоксибу 200 мг та флуконазолу 200 мг 1 раз на добу сильнодіючого інгібітору CYP2C9 призводило до підвищення значення C_{max} целекоксибу в середньому на 60%, а значення AUC - на 130%. Одночасне застосування індукторів CYP2C9, таких як рифампіцин, карбамазепін та барбітурати може знизити плазмові концентрації целекоксибу.

Вплив кетоназолу або антацидних засобів на фармакокінетику целекоксибу не спостерігався.

Діти

Взаємодія з іншими лікарськими засобами вивчалася лише у дорослих.

Особливості застосування

Серцево-судинні тромботичні явища. Клінічні дослідження кількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗЗ тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних

тромботичних явищ, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. З наявних даних неясно, що ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень подібний при застосуванні всіх НПЗЗ. Відносно підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень у порівнянні з частотою на початковому рівні, яке пов'язується із застосуванням НПЗ, відбувається як у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнення, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще більшу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень. У деяких спостереженнях було встановлено, що цей підвищений ризик тромботичних серцево-судинних ускладнень з'являвся вже на перших тижнях лікування. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігалось при застосуванні препарату у вищих дозах.

У клінічному дослідженні APC (профілактика аденоми шляхом застосування целекоксибу) спостерігалось підвищення ризику приблизно втричі щодо комбінованої кінцевої точки (смерті через серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда або інсульту) у групах лікування целекоксибом у дозі 400 мг двічі на добу та в дозі 20 мг двічі на добу, порівняно з плацебо. Таке підвищення ризику в обох групах застосування целекоксибу, порівняно з групою плацебо, головним чином стало наслідком підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда.

За висновком контрольованого клінічного дослідження «Проспективне рандомізоване оцінювання комплексної безпеки целекоксибу в порівнянні з ібупрофеном або напроксом (PRECISION)» щодо відносного ризику виникнення серцево-судинних тромботичних явищ, асоційованих з інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом у порівнянні з таким, ніж напроксен та ібупрофен.

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід використовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування. Лікарі та пацієнти повинні уважно спостерігати розвиток таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів із боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтам про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно вжити при їх виникненні.

Прямих доказів того, що одночасне застосування аспірину зменшує підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ, відсутні. Одночасне застосування аспірину та НПЗЗ, такого

як Ранселекс, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації»).

У дослідженні CLASS сумарні показники Каплана-Майєра через 9 місяців при периферичному набряку у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг двічі на добу, ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу та диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу, %, 6,9 % та 4,7% відповідно. За даними дослідження CLASS, частота виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували целекоксиб, ібупрофен та диклофенак, склала 2,4%, 4,2% та 2,5% відповідно.

Стан після хірургічної операції з аортокоронарного шунтування. У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗЗ для контролю болю в перші 10-14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗЗ при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда. У ході спостережних досліджень, згідно з Датським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗЗ у період після інфаркту міокарда, мали підвищений ризик повторного інфаркту, летального результату, спричиненого серцево-судинними захворюваннями, та летального результату з якоїсь причини, починаючи з першого тижня лікування. У тій же когорті серед пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, частота летального результату першого року після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗЗ. Хоча абсолютна кількість смертей зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних випадків у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, зберігається.

Слід уникати застосування целекоксибу пацієнтам з недавнім інфарктом міокарда, крім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо целекоксиб застосовують пацієнтам із недавнім інфарктом міокарда, слід спостерігати пацієнта щодо появи ознак серцевої ішемії.

Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації. НПЗЗ, у тому числі Ранселекс, викликають серйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи запалення, кровотечу, утворення виразки, перфорацію стравоходу, шлунка, тонкого та товстого кишечника, які можуть бути летальними. Ці серйозні побічні реакції можуть виникнути у будь-який час у

пацієнтів, які застосовували целекоксиб із попередніми симптомами або без них. Тільки у 1 з 5 пацієнтів розвиток серйозних побічних реакцій у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту при лікуванні НПЗЗ супроводжується клінічними проявами. Приблизно у 1% пацієнтів, які застосовували целекоксиб протягом 3-6 місяців, і приблизно у 2-4% пацієнтів, які застосовували целекоксиб протягом одного року, спостерігалися виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тяжкі кровотечі або перфорації, зумовлені застосуванням НПЗЗ. Однак навіть короткочасна терапія НПЗЗ пов'язана з ризиком.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виникнення виразок та перфорації. Пацієнти з наявністю в анамнезі випадків пептичної виразки та/або шлунково-кишкової кровотечі, які приймали НПЗЗ, мали більш ніж у 10 разів більший ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі порівняно з пацієнтами без таких факторів ризику. Інші фактори, що підвищують ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включають тривалу тривалість лікування НПЗЗ, одночасний пероральний прийом кортикостероїдів, аспірину, антикоагулянтів або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, куріння тютюну, стан здоров'я. Більшість повідомлень про летальні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, що надходили після виходу препарату на ринок, були зареєстровані у пацієнтів похилого віку або у ослаблених пацієнтів. Крім того, пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та коагулопатією мають підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

У дослідженні CLASS частота ускладненої та симптоматичної виразки у всіх пацієнтів через 9 місяців склала 0,78%, а у підгрупі пацієнтів, які приймали низькі дози ацетилсаліцилової кислоти – 2,19%. У пацієнтів віком від 65 років частота випадків становила 1,40% через 9 місяців та 3,06% при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

Стратегія мінімізації ризиків з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ:

- застосовувати низьку ефективну дозу препарату протягом найкоротшого можливого періоду;
- уникати застосування більш ніж одного НПЗЗ одночасно;
- уникати застосування пацієнтам групи високого ризику, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме підвищений ризик виникнення кровотечі. У таких пацієнтів, а також у пацієнтів з активною шлунково-кишковою кровотечею слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів замість НПЗЗ;

- постійно спостерігати за пацієнтом за ознаками та симптомами утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗЗ;
- у разі підозри на серйозну побічну реакцію з боку шлунково-кишкового тракту слід негайно приступити до обстеження та лікування, припинити застосування цілекорсибу доти, доки серйозна побічна реакція з боку шлунково-кишкового тракту не буде виключена;
- при одночасному застосуванні низьких доз аспірину для профілактики серцево-судинних ускладнень слід проводити більш ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

Гепатотоксичність. Підвищення рівнів аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази (в 3 рази або більше вище верхньої межі норми) було зареєстровано приблизно у 1% пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, у клінічних дослідженнях. Крім того, зареєстровані рідкісні, іноді летальні випадки тяжкого порушення функції печінки, включаючи фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність.

Підвищення рівнів аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази (менш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми) може спостерігатися у до 15% пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включаючи целекоксиб.

Під час контрольованих клінічних досліджень целекоксибу кількість випадків незначного підвищення (перевищення верхньої межі норми в 1,2 – 3 рази) рівнів ферментів, пов'язаних з функцією печінки, становило 6% у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, та 5% у пацієнтів, які отримували плацебо. при цьому приблизно у 0,2% пацієнтів, які застосовували целекоксиб, та 0,3% пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігали значне підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази.

Пацієнтів слід поінформувати про симптоматику гепатотоксичності (наприклад, нудота, підвищена стомлюваність, летаргія, діарея, свербіж, жовтяниця, болючість у правому підребер'ї та грипоподібні симптоми). У разі появи клінічних ознак та симптомів, що свідчать про захворювання печінки, або виникнення системних проявів захворювання (наприклад, еозинофілія, висип та ін.), застосування целекоксибу слід негайно припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

Артеріальна гіпертензія. Застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або посилення вже наявної артеріальної гіпертензії, і в кожному випадку можливе підвищення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, діуретики групи тіазидів або петлеві діуретичні засоби, може

спостерігатись порушення відповіді на ці лікарські засоби при застосуванні НПЗЗ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід здійснювати моніторинг артеріального тиску під час початку лікування НПЗЗ та курсу терапії.

Серцева недостатність та набряк. Мета - аналіз групи з спільного аналізу антитромбоцитарної терапії (Trialists' Collaboration) результатів рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗЗ продемонстрував приблизно дворазове підвищення показника госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні ЦОГ-2 у пацієнтів, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Згідно з Датським національним реєстром у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗЗ підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летальним результатом.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування Ранселекса може послаблювати серцево-судинні ефекти кількох лікарських засобів, що використовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

У дослідженні CLASS сумарна частота розвитку периферичних набряків, розрахована за методом Каплана-Майєра, після 9 місяців застосування целеккоксибу в дозі 400 мг 2 рази на добу (що було в 4 та 2 рази більше дози, рекомендованої для лікування остеоартриту та ревматоїду); дозі 800 мг 3 рази на добу та диклофенаку в дозі 75 мг 2 рази на добу склала 4,5%, 6,9% та 4,7% відповідно.

Слід уникати застосування целеккоксибу пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, за винятком випадків, коли очікується, що користь від лікування перевершуватиме ризик ускладнення серцевої недостатності. Якщо целеккоксиб застосовують пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, слід проводити моніторинг ознак посилення серцевої недостатності у пацієнтів.

Нефротоксичність. Тривале застосування НПЗЗ призводило до медулярного некрозу нирок та інших ушкоджень нирок.

Також нефротоксичність спостерігалася у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтримці ниркової перфузії грають ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може викликати зменшення продукування простагландинів і, як наслідок, зменшення ниркового кровотоку, що може викликати виражену

декомпенсацію функції нирок. До групи підвищеного ризику розвитку цих реакцій належать пацієнти з порушенням функції нирок, зневоднення, гіповолемія, серцева недостатність, дисфункція печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, а також пацієнти похилого віку. Припинення лікування НПЗЗ, як правило, супроводжується поверненням у стан, що спостерігалось до початку лікування.

Інформація про контрольовані клінічні дослідження із застосуванням целекоксибу пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок відсутня. Вплив целекоксибу на нирки може прискорювати прогресування наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Перед початком лікування целекоксиб слід відкоригувати зневоднення або гіповолемію, якщо вони є у пацієнта. У пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією при застосуванні целекоксибу слід проводити моніторинг функції нирок (див. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій). Слід уникати застосування целекоксибу пацієнтам з прогресуючим захворюванням нирок, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення функції нирок. Якщо целекоксиб застосовують пацієнтам з прогресуючим захворюванням нирок, слід проводити моніторинг стану пацієнтів за ознаками погіршення функції нирок.

Гіперкаліємія. Випадки підвищення концентрації калію у сироватці крові, у тому числі гіперкаліємія, були зареєстровані при застосуванні НПЗЗ, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти пов'язані з гіпоренімічно-гіпоальдостеронічним станом.

Анафілактичні реакції. Застосування целекоксибу було пов'язане з розвитком анафілактичних реакцій у пацієнтів з гіперчутливістю до целекоксибу або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. Ранселекс є сульфаніламідним препаратом, при цьому як НПЗЗ, так і сульфаніламідні препарати можуть викликати реакції алергічного типу, у тому числі анафілактичні симптоми та небезпечні для життя або менш тяжкі епізоди бронхіальної астми у деяких чутливих осіб (див. розділ «Протипоказання»).

У разі анафілактичної реакції слід звернутися за отриманням невідкладної медичної допомоги.

Загострення бронхіальної астми пов'язане із чутливістю до аспірину. Частина пацієнтів із бронхіальною астмою може мати аспіринову астму, що включає хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм; непереносимість аспірину та інших НПЗЗ. Оскільки перехресна реактивність між аспірином та іншими НПЗЗ була зареєстрована у

таких чутливих до аспірину пацієнтів, застосування целекоксибу протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до аспірину (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні целекоксибу пацієнтам із бронхіальною астмою (без відомої чутливості до аспірину) слід проводити моніторинг щодо зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

Серйозні шкірні реакції. Ранселекс може викликати розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозні висипи із симптомами еозинофілії та системними симптомами, а також гострий генераліз. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів та бути летальними.

Пацієнтам необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та необхідність припинення застосування целекоксибу при першій появі висипу на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Ранселекс протипоказаний для застосування пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗЗ (див. розділ «Протипоказання»).

Передчасне закриття артеріальної протоки плода. Ранселекс може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки. Слід уникати застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, вагітним жінкам, починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гематологічна токсичність. У пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, були зареєстровані випадки анемії. Це може бути обумовлено прихованою або значною крововтратою, затримкою рідини або ефектом на еритропоез, який ще повністю не описаний. Якщо у пацієнта при застосуванні целекоксибу є ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту.

У контрольованих клінічних дослідженнях частота випадків анемії становила 0,6% при застосуванні целекоксибу та 0,4% при застосуванні плацебо. У пацієнтів, які проходять тривалий курс лікування целекоксибом, необхідно контролювати рівень гемоглобіну або гематокриту, якщо вони спостерігають будь-які ознаки або симптоми анемії або втрати крові.

НПЗЗ, у тому числі Ранселекс, підвищують ризик виникнення кровотеч. Такі супутні фактори, як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, протитромбоцитарних препаратів (наприклад, аспірину), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину, збільшують цей ризик. Слід

спостерігати таких пацієнтів щодо появи ознак кровотечі (див. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

Маскування запалення та підвищеної температури. Фармакологічна активність целекоксибу, що полягає у зменшенні запалення та, можливо, зниженні підвищеної температури, може зменшити практичну цінність діагностичних ознак при виявленні інфекцій.

Огляд результатів лабораторних аналізів. Оскільки серйозні шлунково-кишкові кровотечі, гепатотоксичність та пошкодження нирок можуть виникнути без попереджувальних симптомів та ознак, слід розглянути можливість моніторингу стану пацієнтів, які застосовують НПЗЗ протягом тривалого періоду. Моніторинг передбачає періодичне проведення загального та біохімічного аналізів крові (див. розділ «Особливості застосування»).

У контрольованих клінічних дослідженнях підвищення рівня азоту сечовини крові виникало частіше у пацієнтів, які приймали целекоксиб, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Це відхилення від норми результату лабораторного аналізу також спостерігалось у пацієнтів, які протягом цих досліджень одержували препарати для порівняння групи НПЗЗ. Клінічна значимість цього ухилення від норми була встановлена.

Дисемінована внутрішньосудинна згортання крові. Оскільки при застосуванні целекоксибу існує ризик виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у дітей із системними проявами ювенільного ревматоїдного артриту, слід спостерігати пацієнтів на предмет ознак та симптомів порушення згортання крові або кровотечі та інформувати пацієнтів та їх опікунів про необхідність якнайшвидше повідомляти.

Фертильність. Виходячи з того, що механізм дії НПЗЗ (целекоксибу в тому числі) опосередкований простагландинами, застосування цих препаратів може затримувати або перешкоджати розриву яєчника фолікула, що може бути пов'язане з тимчасовим безпліддям у деяких жінок. Опубліковані результати досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів може порушувати опосередкований простагландинами розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження у жінок, які застосовували НПЗЗ, також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни НПЗЗ у тому числі целекоксибу, для жінок, які мають труднощі із зачаттям або проходять обстеження на предмет безпліддя.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не можна приймати Ранселексом.

Лікарський засіб містить не більше 23 мг/дозу натрію, тобто. практично вільний від натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

У разі появи таких побічних реакцій як запаморочення, вертиго або сонливість при застосуванні Ранселекс слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода. Слід уникати застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, вагітним жінкам, починаючи з 30-й тиждень вагітності.

Відповідні дослідження застосування препарату Ранселекс вагітним жінкам із належним контролем не проводили. На підставі даних, отриманих під час спостережних досліджень, щодо потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗЗ жінкам протягом I або II триместрів вагітності, не можна було зробити остаточних висновків. У репродуктивних дослідженнях на тваринах спостерігали випадки ембріофетального летального результату та збільшення частоти розвитку діафрагмальної грижі у щурів, яким вводили целекоксиб щодня перорально протягом періоду органогенезу в дозах, що приблизно в 6 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, яка становить 2. Крім того, структурні порушення (наприклад, дефекти перегородки, зрощення ребер, зрощування сегмента груднини та деформації сегментів груднини) спостерігали у кроликів, яким вводили целекоксиб перорально протягом періоду органогенезу в дозах, що приблизно в 2 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що простагландини відіграють важливу роль у регуляції проникності судин ендометрію, імплантації бластоцист та децидуалізації. У цих дослідженнях введення інгібіторів синтезу простагландинів, наприклад целекоксибу, призводило до підвищення частоти пре-і постімплантаційних втрат.

Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком уроджених дефектів, втрати плода чи інших небажаних наслідків. У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату всі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються фоною частотою 2-4% значних вроджених дефектів і 15-20% втрати плода під час вагітності. Розрахунковий фоновий ризик значних уроджених дефектів та викиднів для зазначеної популяції невідомий.

Сутички та пологи. Досліджень впливу целекоксибу на сутички чи пологи не проводили. У дослідженнях на тваринах НПЗЗ, включаючи целекоксиб, інгібували синтез простагландинів, викликаючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

Дані щодо людини. Наявні дані не дозволяють оцінити наявність або відсутність ембріофетальної токсичності, пов'язаної із застосуванням целекоксибу.

Ефекти целекоксибу протягом переймів та пологів у вагітних жінок невідомі.

Годування груддю. Нечисленні дані трьох опублікованих звітів стосуються всього 12 жінок, які годують груддю, і свідчать про низький рівень вмісту целекоксибу у грудному молоці. Розрахована середня добова доза для немовляти становила 10-40 мкг/кг/добу, що становило менше 1% від терапевтичної дози для дворічної дитини в перерахунку на масу тіла. У звіті про двох немовлят у віці 17 та 22 місяці, яких годували грудьми, не повідомляли про жодні побічні реакції.

Застосувати целекоксиб годуючим грудьми жінкам слід з обережністю. Користу для здоров'я та розвитку дитини від грудного годування слід оцінювати порівняно з клінічною потребою матері в целекоксибі, а також з будь-якими потенційними побічними ефектами целекоксибу або впливом основного захворювання матері на немовля.

Спосіб застосування та дози

Остеоартрит

Звичайна рекомендована добова доза становить 200 мг на 1-2 прийоми. У деяких пацієнтів у разі недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу може збільшити ефективність. Якщо протягом 2 тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Ревматоїдний артрит

Початкова добова доза, що рекомендується, становить 200 мг, розподілених на 2 прийоми. У разі потреби пізніше цю дозу можна збільшити до 200 мг двічі на добу. Якщо протягом двох тижнів терапевтичний ефект не збільшується, слід розглянути інші варіанти лікування.

Анкілозуючий спондиліт

Рекомендована добова доза становить 200 мг на 1-2 прийоми. У деяких пацієнтів у разі недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 400 мг на 1-2 прийоми може підвищити ефективність. Якщо протягом 2 тижнів терапевтичний

ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Максимальна добова доза, що рекомендується, становить 400 мг для всіх показань.

Ранселекс, капсули, можна використовувати незалежно від їди.

Пацієнти похилого віку (>65 років): як і у дорослих пацієнтів молодшого віку, починати лікування слід з дози 200 мг на добу. У разі потреби пізніше цю дозу можна збільшити до 200 мг двічі на добу. З особливою обережністю слід призначати пацієнтам похилого віку із масою тіла менше 50 кг.

Порушення функції печінки: у пацієнтів з діагностованим помірним порушенням функції печінки та рівнем альбуміну в сироватці крові 25–35 г/л лікування слід розпочинати з половини дози, що рекомендується. Досвід застосування таким пацієнтам обмежується застосуванням у пацієнтів із цирозом печінки.

Порушення функції нирок: досвід застосування Ранселлексу пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок обмежений, тому лікувати таких пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти зі зниженим метаболізмом CYP2C9: Ранселекс слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомим або очікуваним зниженням активності CYP2C9, що ґрунтується на визначенні генотипу або попередньому анамнезі/досвіді застосування інших субстратів CYP2C9, оскільки існує ризик розвитку побічних ефектів. У таких пацієнтів на початку лікування слід застосовувати половину найнижчої рекомендованої дози.

Діти

Не використовують.

Передозування

Симптоми гострого передозування НПЗЗ, як правило, обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці живота і зазвичай оборотні при застосуванні підтримуючої терапії. Були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі. У поодиноких випадках були зареєстровані артеріальна гіпертензія, ГНН, пригнічення дихання та кома (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічний досвід щодо передозування відсутній. У здорових добровольців призначення разової дози до 1200 мг або багаторазових доз до 1200 мг двічі на добу протягом 9 днів не призводило до клінічно значимих побічних ефектів.

Лікування. У разі можливого передозування слід надати відповідну підтримуючу медичну допомогу, наприклад, видалити вміст шлунка, провести клінічне обстеження та, якщо необхідно, призначити симптоматичне лікування. Малоймовірно, що діаліз буде ефективним методом виведення препарату через високе зв'язування цефекоксибу з білками.

Побічні реакції

Побічні реакції наведені за системами органів та частотою розвитку.

Частота побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1 / 1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частота виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо).

Інфекції та інвазії: часто – синусит, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, фарингіт, інфекція сечовивідних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – анемія, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові; рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія, носова кровотеча; дуже рідко – панцитопенія; частота невідома – агранулоцитоз, апластична анемія.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості; дуже рідко – анафілактичний шок, анафілаксія.

Метаболічні порушення: рідко – гіперкаліємія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня лужної фосфатази; частота невідома – гіпоглікемія, гіпонатріємія.

Психічні порушення: часто – безсоння; нечасто – тривога, депресія, втома, анорексія, підвищений апетит, сонливість; рідко – сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, нечасто – парестезія, сонливість, церебральний інфаркт, мігрень, вертиго; рідко – атаксія, зміна смакових відчуттів; дуже рідко – внутрішньочерепний крововилив (включаючи випадки з летальним кінцем), погіршення стану при епілепсії, асептичний менінгіт, аносмія.

З боку органів зору: нечасто – затемнення зору, кон'юнктивіт; рідко – крововилив у око; дуже рідко – оклюзія артерій чи вен сітківки.

З боку органів слуху: рідко – дзвін у вухах, гіпоакузія, глухота.

Серцево-судинна система: дуже часто – артеріальна гіпертензія, включаючи погіршення артеріальної гіпертензії; часто – інфаркт міокарда; нечасто – непритомність, застійна серцева недостатність, серцебиття, тахікардія; рідко – аритмія, фібриляція шлуночків, тромбоемболія легеневої артерії, припливи, гостре порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт; дуже рідко – васкуліт.

З боку дихальної системи: часто – риніт, диспное; нечасто – бронхіт, бронхоспазм, посилення бронхоспазму, кашель, задишка, фарингіт, ларингіт; рідко – пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, дисфагія; нечасто – запор, дивертикуліт, відрижка, стоматит, сухість у роті, гастроезофагеальний рефлюкс, гастрит та інші запальні захворювання травного тракту, включаючи погіршення їх перебігу, геморой, хіатальну грижу, тенезми; рідко – шлунково-кишкова кровотеча, виразка дванадцятипалої кишки, шлунка, стравоходу, тонкої та товстої кишки, перфорація кишечника, запалення стравоходу, перфорація стравоходу, мелена, панкреатит, коліт, кишкова непрохідність;

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – порушення функції печінки, підвищення рівнів печінкових ферментів, включаючи підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ); рідко – гепатит, холелітіаз; дуже рідко – печінкова недостатність (у деяких випадках із летальним кінцем або з необхідністю трансплантації печінки), фульмінантний гепатит (у деяких випадках із летальним кінцем), некроз печінки, холестаз, холестатичний гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри: часто – висипання, свербіння (включаючи генералізоване свербіння); нечасто – кропив'янка, екхімоз, підвищена пітливість, сухість шкіри; рідко – ангіоневротичний набряк, алопеція, фоточутливість; дуже рідко – бульозні висипи, макуло-папульозні висипи, ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висип, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), гострий.

З боку кістково-м'язової системи: часто – артралгія, нечасто – судомні ніг, артроз, міалгія, синовіт, тенденіт; дуже рідко – міозит.

З боку сечовивідної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові, альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часті сечовипускання, сечокам'яна хвороба; рідко – гостра ниркова недостатність, гіпонатріємія; дуже рідко – тубуло-інтерстиціальний нефрит,

нефротичний синдром, гломерулонефрит із мінімальними змінами.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – порушення менструального циклу, зниження фертильності жінки.

Загальні порушення: часто – грипоподібні симптоми, периферичний набряк/затримка рідини, травми; нечасто – біль у грудях, набряк обличчя, сепсис, раптова смерть.

Крім того, в ході досліджень повідомлялося про побічні реакції у пацієнтів, які отримували цефексоксил у дозі 400 мг на добу. Часто: стенокардія, синдром подразненого кишечника, нефролітиаз, підвищення рівня креатиніну у крові, доброякісна гіперплазія простати, збільшення маси тіла. Нечасто: ішемічний інсульт, інфекції, спричинені *Helicobacter*, оперізуючий лишай, бешиха, бронхопневмонія, лабіринтит, інфекція ясен, ліпома, плаваюче помутніння склоподібного тіла, кон'юнктивальні геморагії, тромбоз глибоких вен, дисліпідемія, біль у молочних залоз, перелом нижньої кінцівки, підвищення рівня натрію у крові.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C, у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 капсул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).